

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-12574

(43) 公開日 平成9年(1997)1月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 405/06	2 3 3		C 0 7 D 405/06	2 3 3
A 6 1 K 31/41	A D Z		A 6 1 K 31/41	A D Z
31/445			31/445	
31/495			31/495	
31/535			31/535	

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-162673

(22) 出願日 平成7年(1995)6月28日

(71) 出願人 000113908

マルホ株式会社

大阪府大阪市北区中津1丁目6番24号

(72) 発明者 宇野 潤

東京都中野区中央3丁目34番地1号の408

(72) 発明者 元山 忠行

和歌山県橋本市城山台2丁目39番2号

(72) 発明者 中村 宗彦

京都府長岡京市天神4丁目7番4号

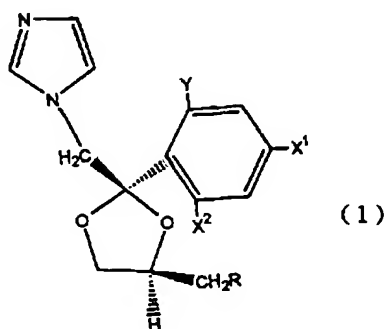
(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54) 【発明の名称】 抗真菌剤

(57) 【要約】

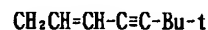
【構成】 下記式 (1)

【化1】



【式中、Rは置換基を有していてもよい含窒素複素環基またはNR¹R² (R¹は水素原子または低級アルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基または下記式

【化2】



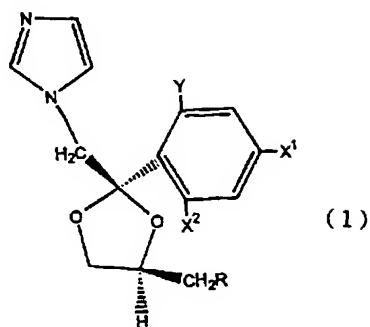
で表される基を示す。) で表される基を示し、X¹及びX²は同一又は異なってハロゲン原子を示し、Yは水素原子又はハロゲン原子を示す。) で表される化合物及びその塩。

【効果】 新規な抗真菌剤、抗菌剤を提供できる

【特許請求の範囲】

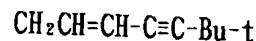
【請求項1】下記式(1)

【化1】



〔式中、Rは置換基を有していてもよい含窒素複素環基またはNR¹R²（R¹は水素原子または低級アルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基または下記式

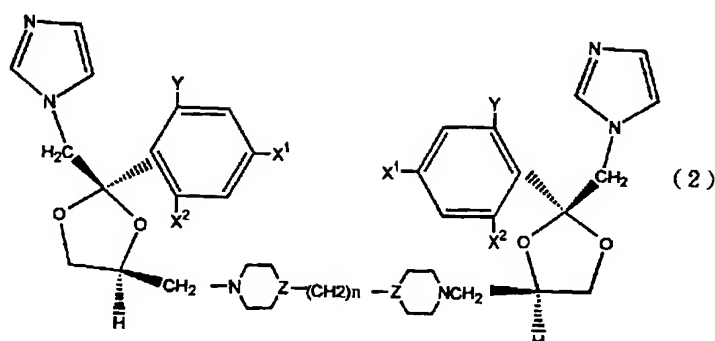
【化2】



で表される基を示す。)で表される基を示し、X¹及びX²は同一又は異なってハロゲン原子を示し、Yは水素原子又はハロゲン原子を示す。)で表される化合物及びその塩。

【請求項2】下記式(2)

【化3】



〔式中、Zは炭素原子又は窒素原子を示し、nは1～6の整数を示す。Y、X¹及びX²は前記に同じ。〕で表される化合物及びその塩。

【請求項3】請求項1及び請求項2に記載の化合物及びその塩を有効成分とする抗真菌剤。

【請求項4】請求項1及び請求項2に記載の化合物及びその塩を有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規化合物及び該化合物を有効成分とする抗真菌剤及び抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来抗真菌剤としては、ケトコナゾール、ミコナゾールなどのイミダゾールを有する化合物が知られている。

【0003】

【発明の開示】本発明は、さらに抗真菌活性に優れ、かつ、副作用の少ない化合物の提供を目的として種々検討を行った。その結果、下記一般式(1)または(2)の化合物が優れた抗真菌活性及び抗菌活性を有することを見出した。

【0004】すなわち、本発明は、下記式(1)

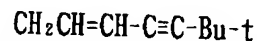
【0005】

【化4】

【0006】〔式中、Rは置換基を有していてもよい含窒素複素環基またはNR¹R²（R¹は水素原子または低級アルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい含窒素複素環基または下記式

【0007】

【化5】

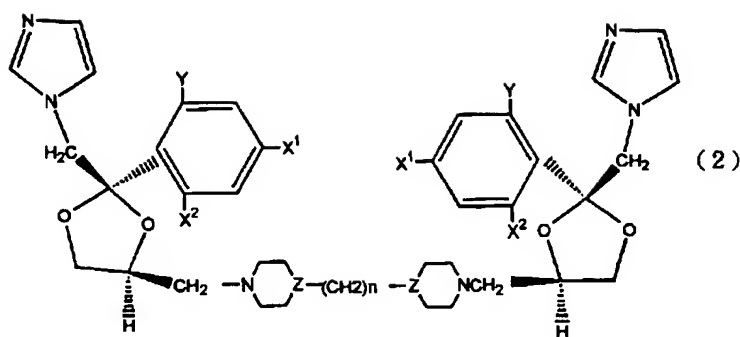


【0008】で表される基を示す。)で表される基を示し、X¹及びX²は同一又は異なってハロゲン原子を示し、Yは水素原子又はハロゲン原子を示す。)で表される化合物及びその塩を提供するものである。

【0009】また、本発明は、下記式(2)

【0010】

【化6】



【0011】〔式中、Zは炭素原子又は窒素原子を示し、nは1～6の整数を示す。Y、X¹及びX²は前記に同じ。〕で表される化合物及びその塩を提供するものである。

【0012】本発明の化合物は、強力な抗真菌活性と抗菌活性を併せ持っているため、抗真菌剤（特に医薬品、医薬部外品、化粧品）、抗菌剤（特に農業用殺菌剤、製紙用殺菌剤、合成繊維用殺菌剤）として有用である。

【0013】本発明において、R、R²で表される「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の、含窒素複素環基としてはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、インドリニル、イソインドリニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル等の基が挙げられ、好ましい含窒素複素環基としてはイミダゾリルおよびインドリニルが挙げられる。含窒素複素環基の置換基の数は1～3個、好ましくは1～2個より好ましくは1個である。

【0014】R²で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基としては、フェニル基又はナフチル基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基が挙げられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。アルキル基の置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個より好ましくは1個である。

【0015】R²で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の芳香族基としては、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ナフチル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キノキサリニル、アントラニル、フェナントリル、アントラキノリル等が挙げられ、好ましくはフェニルおよびピリジルが挙げられる。芳香族基の置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個より好ましくは1個である。

【0016】R、R²で表される含窒素複素環基、R²で表される芳香族基、アルキル基の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ベンジル基、トルイル、キシリル、アニシジル、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基等が挙げられ、好

ましい置換基としては低級アルキル基、低級アルコキシ基が挙げられる。

【0017】具体的には、低級アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルなどの炭素数1～4のアルキル基が挙げられ、低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシなどの炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられ、アシルアミノ基としてはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノが挙げられる。

【0018】本発明の好ましい化合物は、具体的には、以下の通りである。

【0019】・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-メチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサラン；

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルアミノメチル-1,3-ジオキサラン

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2-メチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサラン；

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサラン；

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサラン；

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-メチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサラン；

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,

4-ジメチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキソラン;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキソラン;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキソラン;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,6-ジメチルモルホリノ)メチル-1,3-ジオキソラン;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(N-メチル-N- α -ナフチルメチル)アミノメチル-1,3-ジオキソラン;

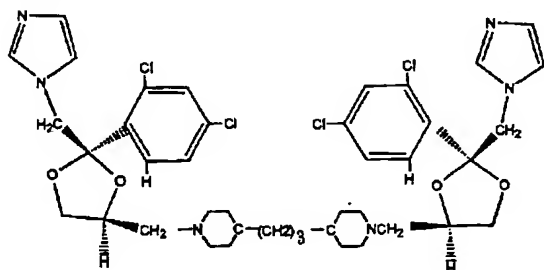
・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4- α -メトキシフェニルピペラジノ)メチル-1,3-ジオキソラン;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(1H-2-イソプロピルイミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン;

・ 下記式

【0020】

【化7】



【0021】で表されるの2量体;

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(N-メチル,N-2-ピリジル)アミノメチル-1,3-ジオキソラン;及び

・ シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノメチル-1,3-ジオキソラン。

【0022】本発明の化合物は必要に応じ、塩の形態に変換することができる。このような塩としては、薬学的に許容される酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸などの有機酸との塩が挙げられる。

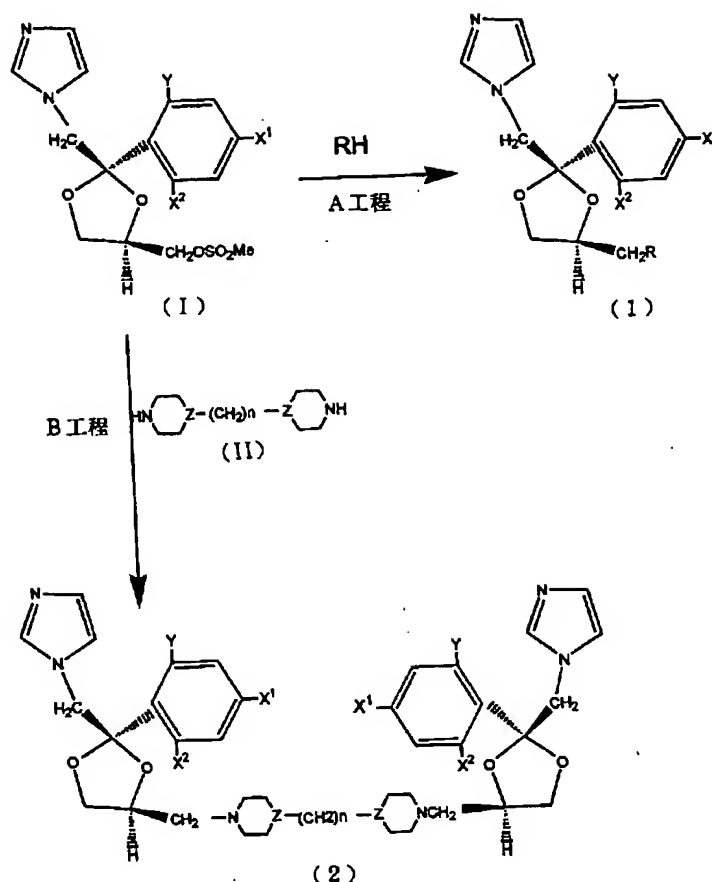
【0023】本発明の好ましい化合物は、一般式(1)において: Rは置換基を有していてもよい含窒素複素環基またはNR¹R²(R¹は水素原子または低級アルキル基を示し、R²は置換基を有していてもよい芳香族基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。)で表される基を示し、X¹及びX²は同一又は異なってハロゲン原子を示し、Yが水素原子を示す化合物である。

【0024】一般式(1)及び(2)で表される本発明の化合物は、以下の反応工程式1に従い製造される。

【0025】

【化8】

<反応工程式1>



【0026】(式中、R、X¹、X²、Y、Z及びnは前記に同じ。)

(A工程)式(I)で表されるメタンスルホン酸塩をRHで表されるアミノ化合物と溶媒の存在下または非存在下に必要により塩基の存在下に反応させることにより本発明の式(1)の化合物を得る。反応は式(I)の原料化合物1モルに対し、RHで表されるアミノ化合物を1～3モル加え140～180℃程度の温度下に5～24時間反応させればよい。塩基としてはトリエチルアミン、ジメチルアニリン等が挙げられ、溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0027】(B工程)式(I)で表されるメタンスルホン酸塩を式(II)で表されるジピペリジン化合物と溶媒の存在下または非存在下に必要により塩基の存在下に反応させることにより本発明の式(2)の化合物を得る。反応は式(I)の原料化合物1モルに対し、RHで表されるアミノ化合物を0.4～0.5モル加え、上記A工程と同様に行えばよい。

【0028】本発明の化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶、活性炭処理、溶媒抽出などの

常法により単離生成される。

【0029】

【発明の効果】本発明によれば、優れた抗真菌活性、抗菌活性を有する化合物が提供できる。

【0030】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいてより詳細に説明する。

【0031】参考例1

(1) シス、トランス-2-(プロモメチル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールの合成

2,4-ジクロロアセトフェノン(125g, 0.66モル)及びグリセリン(73g, 0.79モル)を、ベンゼン-n-ブタノール混液中に加え、さらに、p-トルエンスルホン酸1水和物に加え1昼夜還流し、生成した水を共沸により除去した。水の生成がみられなくなったのを確認した後冷却し、反応温度を40℃とした。該反応液を40℃に保ちながら臭素125g(0.79モル)を2時間かけてゆっくりと滴下した。滴下後30分間反応を行った後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、6N水酸化ナトリウム、次いで水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、再度

減圧下に濃縮し、標記化合物を淡褐色オイルとして212g(94%)得た。

【0032】(2) シス-[2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルベンゾエート]の合成

上記(1)で得たアルコール体212g(0.62モル)を無水ピリジン(400ml)に溶解し、反応温度を5℃以下に保ちつつ塩化ベンゾイルをゆっくりと滴下した。滴下終了後さらに3時間反応を行った。次いで、反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を6N塩酸、水の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、再度減圧下に濃縮し、淡褐色オイル状残渣を得た。残渣にメタノールを加え、一夜攪拌することにより結晶を得た。得られた結晶をさらにエタノールで2度再結晶を行い、標記化合物を白色結晶として131g(47.4%)得た。

【0033】(3) シス-[2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルベンゾエート]硝酸塩の合成

上記(2)で得たベンゾイルエステル誘導体(125g、0.28モル)及びイミダゾール(57g、0.84モル)を無水ジメチルアセトアミド(450ml)中、180~190℃で100時間還流した。反応語例客死、水を加え、エーテルで5回抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで脱水した。得られた抽出液を氷冷し、攪拌しながら析出物がみられなくなるまでゆっくりと濃硝酸を滴下した。エーテルをデカンテーションにより除去した。残渣にイソプロピルアルコールを加えて溶解し、得られた溶液にイソプロピルエーテルを加えてオイル状物を析出させ、溶媒をデカンテーションで除去した。得られたオイル状物質をイソプロピルアルコールに溶解し、活性炭処理を行った後、イソプロピルエーテルを加え結晶化させた。得られた結晶をろ取し、イソプロピルアルコールで洗浄後、乾燥させて淡褐色結晶53g(38%)を得た。

【0034】(4) シス-2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールの合成

上記(3)で得たイミダゾール誘導体(53g、0.11モル)をジオキサラン-水(400ml-80ml)混合溶媒中に加え、次いで50%水酸化ナトリウム水溶液(80ml)を加え30分間還流した。冷却後、水及びクロロホルムを加え、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、活性炭処理を行った後、再結晶を行い、標記化合物を白色結晶として19g(54%)得た。

【0035】(5) シス-[2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルメタン

スルホネートの合成

上記(4)で得たアルコール誘導体(19g、0.058モル)を無水ピリジン(100ml)中に溶解した後、氷冷し、ゆっくりとメタンスルホニクロライド(8.5g、0.074モル)を滴下した。さらに5時間反応を行った後、反応液を水中に注いだ。析出結晶をろ取し、得られた結晶をクロロホルムに溶解し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた残渣をベンゼンで再結晶し、標記化合物を白色結晶として17g(72%)得た。

【0036】実施例1

シス-2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-メチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサランの合成
シス-[2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル・メタンスルホン酸塩(5.0g、0.012モル)およびp-トルイジン(3.9g、0.036モル)をキシレン(15ml)に溶解し、140~150℃で一夜反応を行った。反応後減圧下にキシレンを留去した後、残渣にクロロホルムを加え、水、炭酸ナトリウム水溶液、水の順で洗浄した。次いで、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧下に濃縮し、可能な限りp-トルイジンを留去した。残渣を約1g程度に分割し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-クロロホルムあるいはベンゼン-酢酸エチルの勾配溶出)により分離精製し、活性炭処理後クロロホルム-ヘキサンより再結晶して目的物を淡黄色結晶として1.9g得た。融点:70℃。

【0037】

元素分析(C₂₁H₂₁N₃O₂C1₂)

	C	H	N
計算値(%)	60.30	5.06	10.05
実測値(%)	60.12	5.07	10.13

NMR(δ , CDCl₃): 2.23(3H, s, Me), 2.96(1H, dd, -CH₂NH-), 3.10(1H, dd, -CH₂NH-), 3.4(1H, br.s, NH), 3.58(1H, dd, -OCH₂-), 3.84(1H, dd, -OCH₂-), 4.20(1H, quin, -OCH), 4.45(2H, quar, -NCH₂-), 6.5-7.58(6H, m, Arom.)

実施例2

シス-2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-フェニルアミノメチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2-(4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル・メタンスルホン酸塩(4.0g)およびアニリン(4.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、クロロホルムから再結晶して目的化合物を淡黄色結晶として1.1g得た。融点:106~108℃。

【0038】

元素分析 (C₂₀H₁₉N₃O₂C l₂)

	C	H	N
計算値 (%)	59.42	4.74	10.39
実測値 (%)	59.18	4.77	10.30

NMR (δ, CDC l₃) : 2.98(1H, dd, -CH₂NH-), 3.11(1H, dd, -CH₂NH-), 3.5(1H, br.s, N H), 3.59(1H, dd, -OCH₂-), 3.84(1H, dd, -OCH₂-), 4.21(1H, quin, -OCH), 4.45(2H, quar, -NC H₂-), 6.55-7.58(11H, m, Arom.)

実施例3

シス-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2-メチルフェニルアミノ)メチル-1, 3-ジオキサソランの合成
シス-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩 (4.0g) および m-トルイジン (4.0g) をキシレン (15ml) に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、塩化メチレン-エーテルから再結晶して目的化合物を淡黄色結晶として980mg得た。融点: 117.4℃。

【0039】

元素分析 (C₂₁H₂₁N₃O₂C l₂)

	C	H	N
計算値 (%)	60.30	5.06	10.15
実測値 (%)	60.05	5.06	9.91

NMR (δ, CDC l₃) : 2.15(3H, s, Me), 2.96(1H, dd, -CH₂NH-), 3.10(1H, dd, -CH₂NH-), 3.55(1H, dd, -OCH₂-), 3.67(1H, br.s, NH), 3.88(1H, dd, -OCH₂-), 4.23(1H, quin, -OCH), 4.46(2H, quar, -NCH₂-), 6.52-7.53(10H, m, Arom.)

実施例4

シス-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)メチル-1, 3-ジオキサソランの合成

シス-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩 (2.0g) および N-メチルアニリン (2.5g) をキシレン (10ml) に溶解し、カラムクロマト及び活性炭処理を繰り返し行った他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的物を淡黄色シロップ状物質として得た。

【0040】NMR (δ, CDC l₃) : 2.91(3H, s, Me), 3.15(1H, dd, -CH₂NH-), 3.25(1H, dd, -CH₂NH-), 3.33(1H, dd, -OCH₂-), 3.84(1H, dd, -OCH₂-), 4.16(1H, quin, -OCH), 4.42(2H, quar, -N

CH₂-), 6.6-7.5(11H, m, Arom.)

実施例5

シス-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)メチル-1, 3-ジオキサソランの合成
シス-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩 (2.0g) および m-トルイジン (2.0g) をキシレン (10ml) に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、クロロホルム-エーテルから再結晶して目的化合物を黄色結晶として520mg得た。融点: 158~160℃。

【0041】

元素分析 (C₂₁H₂₁N₃O₂C l₂)

	C	H	N
計算値 (%)	60.30	5.06	10.15
実測値 (%)	60.09	5.12	9.95

NMR (δ, CDC l₃) : 2.28(3H, s, Me), 2.97(1H, dd, -CH₂NH-), 3.10(1H, dd, -CH₂NH-), 3.55(1H, br.s, NH), 3.57(1H, dd, -OCH₂-), 3.84(1H, dd, -OCH₂-), 4.20(1H, quin, -OCH), 4.45(2H, quar, -NCH₂-), 6.38-7.58(10H, m, Arom.)

実施例6

シス-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-メチルフェニルアミノ)メチル-1, 3-ジオキサソランの合成
シス-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩 (2.0g) および p-アニシジン (2.5g) をキシレン (10ml) に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、塩化メチレン-エーテルから再結晶して目的化合物を淡黄色結晶として394mg得た。融点: 97~99℃。

【0042】

元素分析 (C₂₁H₂₁N₃O₂C l₂)

	C	H	N
計算値 (%)	58.07	4.87	9.68
実測値 (%)	58.18	4.88	9.72

NMR (δ, CDC l₃) : 2.95(1H, dd, -CH₂NH-), 3.10(1H, dd, -CH₂NH-), 3.62(1H, dd, -OCH₂-), 3.76(s, 3H, OMe), 3.87(1H, dd, -OCH₂-), 4.22(1H, quin, -OCH), 4.47(2H, quar, -NCH₂-), 6.55-7.61(10H, m, Arom.)

実施例7

シス-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2, 4-ジメチルフェニルアミノ)メチル-1, 3-ジオキサソランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および2,4-ジメチルアニリン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を褐色シロップ状物質として30mg得た。

【0043】NMR(δ , CDCl_3): 2.10(3H, s, Me), 2.22(3H, s, Me), 2.93(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.07(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.54(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 3.84(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 4.21(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.42(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.42-7.6(9H, m, Arom.)

実施例8

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および3,5-ジメチルアニリン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として520mg得た。

【0044】NMR(δ , CDCl_3): 2.22(6H, s, 2Me), 2.97(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.01(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.57(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 3.63(1H, br.s, NH), 3.81(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 4.19(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.42(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.21-7.57(9H, m, Arom.)

実施例9

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-*t*-ブチルフェニルアミノ)メチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および

p-*t*-ブチルアニリン(4.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、塩化メチレン-エーテルより再結晶を行い、目的化合物を淡黄色結晶として480mg得た。融点128℃。

【0045】

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$)

	C	H	N
計算値 (%)	62.61	5.91	9.13
実測値 (%)	62.30	5.99	9.01

NMR(δ , CDCl_3): 1.27(9H, s, 3Me), 1.75(1H, br.s, NH), 2.98(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.08(1H, d, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.59(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 3.84(1H, dd, $-\text{OCH}_2-$), 4.20(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.45(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.52-7.58(10H, m, Arom.)

実施例10

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(2,6-ジメチルモルホリノ)メチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および2,6-ジメチルモルホリン(4.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトおよび活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として360mg得た。

【0046】NMR(δ , CDCl_3): 1.06及び1.08(6H, s, 2Me), 1.75(2H, m, モルホリン CH_2), 2.15(1H, dd, モルホリン CH_2), 2.24(1H, dd, モルホリン CH_2), 2.50(1H, d, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.77(1H, d, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.16(1H, t, $-\text{OCH}_2-$), 3.55(2H, m, モルホリン CH), 3.81(1H, t, $-\text{OCH}_2-$), 4.03(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.35(2H, s, $-\text{NCH}_2-$), 6.87-7.49(3H, m, Arom.)

実施例11

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(*N*-メチル-*N*- α -ナフチルメチル)アミノメチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および1-メチルアミノメチルナフタレン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、クロロホルムから再結晶して、目的化合物を淡黄色結晶として280mg得た。融点: 120~122℃。

【0047】

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$)

	C	H	N
計算値 (%)	64.73	5.22	8.71
実測値 (%)	65.11	5.01	8.60

NMR(δ , CDCl_3): 2.30(3H, s, Me), 2.33(1H, dd, $-\text{NCH}_2\text{-Naph}$), 2.46(1H, dd, $-\text{NCH}_2\text{-Naph}$)

h), 3.09(1H, t, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.74(1H, t, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.81(1H, d, $-\text{OCH}_2-$), 4.00(d, 1H, $-\text{OCH}_2-$), 4.08(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.34(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.86-8.2(13H, m, Arom.)

実施例12

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(4-オ-メトキシフェニルピペラジノ)メチル-1,3-ジオキサソランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および1-オルソメトキシフェニルピペラジン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、シリカゲルカラムクロマトおよび活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として470mg得た。

【0048】NMR(δ , CDCl_3): 2.18(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{N}$), 2.33(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{N}$), 2.50(2H, br.m, ピペラジン), 2.64(2H, br.m, ピペラジン), 2.92(4H, br.s, ピペラジン), 3.15(1H, t, $-\text{OCH}_2-$), 3.75(3H, s, $-\text{OMe}$), 3.79(1H, t, $-\text{OCH}_2-$), 4.03(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.30(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.72-7.50(10H, m, Arom.)

実施例13

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(1-インドリノメチル)-1,3-ジオキサソランの合成
シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)およびインドリン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として490mg得た。

【0049】NMR(δ , CDCl_3): 2.8-3.0(4H, m, $-\text{CH}_2\text{N}$ + インドリン), 3.24(1H, quar, インドリン), 3.4-3.5(2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}$ + $-\text{OCH}_2$), 3.89(1H, t, $-\text{OCH}_2$), 4.19(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.42(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.36-7.56(10H, m, Arom.)

実施例14

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(1H-2-イソプロピルイミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および2-イソプロピルイミダゾール(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、活性炭処理を繰

り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として430mg得た。

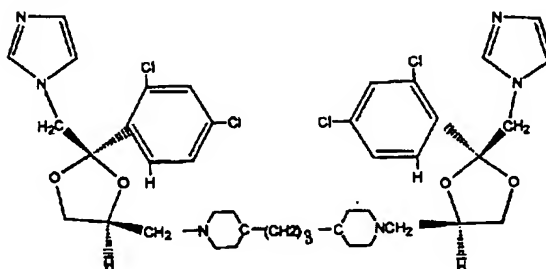
【0050】NMR(δ , CDCl_3): 1.28(6H, d, 2Me), 2.86(1H, sep, CHMe_2), 3.37(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{N}$), 3.43(1H, dd, $-\text{OCH}_2$), 3.66(1H, dd, $-\text{OCH}_2$), 3.84(1H, dd, $-\text{CH}_2\text{N}$), 4.14(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.44(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.8-7.6(8H, m, Arom.)

実施例15

下記式

【0051】

【化9】



【0052】で表されるの2量体の合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(4.0g, 0.01mol)および1,3-ジ-4-ピペリジルプロパン(1g, 0.0048mol)をキシレン(15ml)に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色粉末状物質として130mg得た。

【0053】NMR(δ , CDCl_3): 1.2-2.4(アルキルプロトン, m), 2.82(2H, br.s, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3.13(2H, br.s, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3.27(2H, t, $2 \times \text{OCH}_2$), 3.90(2H, t, $2 \times \text{OCH}_2$), 4.16(2H, br.s, $2 \times \text{CH}$), 4.20(4H, quar, $2 \times \text{CH}_2$), 6.95-7.6(芳香族プロトン, m, Arom.)

実施例16

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(N-メチル, N-2-ピリジル)アミノメチル-1,3-ジオキサソランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および2-メチルアミノピリジン(2.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、クロロホルムから再結晶して、目的化合物を黄色結晶として35mg得た。融点: 68°C。

【0054】NMR(δ , CDCl_3): 3.03(3H, s,

Me), 3.62-3.73(2H, sep, $-\text{CH}_2\text{N}$, $-\text{OCH}_2$), 3.81-3.89(2H, sex, $-\text{CH}_2\text{N}$, $-\text{OCH}_2$), 4.31(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.46(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 7.01-7.59(10H, m, Arom.)

実施例17

シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノメチル-1,3-ジオキサランの合成

シス-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル・メタンスルホン酸塩(2.0g)および4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(3.0g)をキシレン(10ml)に溶解し、活性炭処理を繰り返した他は実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、目的化合物を淡褐色シロップ状物質として430mg得た。

【0055】NMR(δ , CDCl_3): 1.3-2.9(アルキルプロトン + $-\text{CH}_2\text{N}$), 3.42(1H, t, $-\text{OCH}_2$), 3.50(2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.84(1H, t, $-\text{OCH}_2$), 4.0

6(1H, quin, $-\text{OCH}$), 4.20(2H, quar, $-\text{NCH}_2-$), 6.9-7.6(芳香族プロトン, m, Arom.)

<薬理試験例>上記実施例1、3、4、6、8及び9で得た化合物について、対照としてケトコナゾールを用いMICを測定・比較した。結果を第1表～第4表に示す。

【0056】なお、第1表の結果は、イーストモルホギー培地を用い、30℃、72時間の培養条件を用いた。

【0057】同様に第2表はポテト、デキストロース、寒天培地を用い、30℃、72時間の培養条件を用い；第3表はサブロー、デキストロース、寒天培地を用い、30℃、120時間の培養条件を用い；第3表は感受性試験用培地を用い、30℃、120時間の培養条件を用いて得た結果である。

【0058】なお、表1～表4中、「KCZ」は対照薬として用いたケトコナゾールである。

【0059】

【表1】

第 1 表

被 検 菌	実 施 例			
	1	3	4	6
<i>Candida albicans</i> IFM 40009	6.25	25.0	12.5	12.5
<i>Candida tropicalis</i> IFM 40018	25.0	25.0	25.0	25.0
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40042	0.20	0.20	0.39	0.39
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IFM 40025	0.39	1.56	0.78	0.78
<i>Torulopsis glabrata</i> T-16	0.78	1.56	1.56	0.78

第 1 表 (続き)

被 検 菌	実 施 例		
	8	9	KCZ
<i>Candida albicans</i> IFM 40009	12.5	50.0	>100
<i>Candida tropicalis</i> IFM 40018	25.0	50.0	50.0
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40042	<0.05	0.78	6.25
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IFM 40025	0.78	1.56	3.12
<i>Torulopsis glabrata</i> T-16	0.20	1.56	50.0

【0060】

【表2】

第 2 表

被 検 菌	実 施 例			
	1	3	4	6
<i>Aspergillus flavus</i> 23	<0.05	0.39	0.20	0.10
<i>Aspergillus niger</i> IFM 40606	<0.05	0.78	0.39	0.39
<i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 4942	<0.05	0.78	0.39	0.39
<i>Penicillium expansum</i> IFM 40619	<0.05	0.78	0.39	0.39
<i>Penicillium chrysogenum</i> IFM 40614	<0.05	0.39	0.20	0.20
<i>Paecilomyces lilacinus</i> IFM 40916	0.05	3.12	3.12	1.56
<i>Mucor javanicus</i> IFM 40508	0.39	12.5	6.25	6.25
<i>Mucor mecedo</i> IFM 40509	0.39	12.5	6.25	6.25

Mucor circinelloides IFM 40507	0.39	6.25	6.25	6.25
Fonsecaea pedrosoi IFM 40756	0.39	0.78	0.78	0.39
Sporothrix schenckii IFM 40750	0.39	0.78	0.78	0.39

第 2 表 (つづき)

被 検 菌	実 施 例		
	8	9	KCZ

Aspergillus flavus 23	<0.05	0.20	1.56
Aspergillus niger IFM 40606	<0.05	0.39	25.0
Aspergillus fumigatus IFM 4942	<0.05	0.20	25.0
Penicillium expansum IFM 40619	<0.05	0.20	25.0
Penicillium chrysogenum IFM 40614	<0.05	0.78	12.5
Paecilomyces lilacinus IFM 40916	0.78	0.78	12.5
Mucor javanicus IFM 40508	6.25	25.0	>100
Mucor mecedo IFM 40509	6.25	25.0	>100
Mucor circinelloides IFM 40507	3.12	25.0	>100
Fonsecaea pedrosoi IFM 40756	0.39	0.78	0.20
Sporothrix schenckii IFM 40750	0.39	0.78	0.39

【0061】

【表3】

第 3 表

被 検 菌	実 施 例			
	1	3	4	6
Microsporum gypseum IFM 40766	0.39	0.78	0.39	0.20
Microsporum canis IFM 40729	<0.05	0.10	0.20	0.10
Trychophyton rubrum IFM 40733	0.10	0.39	0.39	0.10
Trychophyton mentagrophytes IFM 40769	0.20	0.39	0.20	0.10
Epidermophyton floccosum IFM 40770	<0.05	0.05	0.10	0.10

第 3 表 (つづき)

被 検 菌	実 施 例		
	8	9	KCZ
Microsporum gypseum IFM 40766	0.20	0.39	6.25
Microsporum canis IFM 40729	<0.05	0.20	3.12
Trychophyton rubrum IFM 40733	0.10	0.20	6.25
Trychophyton mentagrophytes IFM 40769	0.05	0.39	3.12
Epidermophyton floccosum IFM 40770	<0.05	0.39	0.39

【0062】

【表4】

第 4 表

被 検 菌	実 施 例			
	1	3	4	6
Staphylococcus aureus Smith IFM 2018	6.25	25.0	12.5	12.5
Mycobacterium smegmatis 607 IFM 2051	6.25	6.25	1.56	1.56
Bacillus subtilis PCI 219 IFM 2060	6.25	6.25	3.12	6.25
Escherichia coli IFM 3039	25.0	50.0	50.0	50.0

Pseudomonas aeruginosa IFM 3011 25.0 50.0 50.0 50.0

第 4 表 (つづき)

被 検 菌	実 施 例		
	8	9	KCZ
Staphylococcus aureus Smith IFM 2018			
12.5 100	50.0		
Mycobacterium smegmatis 607 IFM 2051			
1.56 6.25	25.0		
Bacillus subtilis PCI 219 IFM 2060			
6.25 12.5	50.0		
Escherichia coli IFM 3039			
25.0 100	>100		
<u>Pseudomonas aeruginosa IFM 3011</u>			
50.0 100	>100		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 405/14	209		C 07 D 405/14	209
	211			211
413/14	233		413/14	233
//(C 07 D 405/06				
233:36				
317:28)				
(C 07 D 405/14				
211:22				
233:36				
317:28)				
(C 07 D 405/14				
209:04				
233:36				
317:28)				
(C 07 D 413/14				
233:36				
265:30				
317:28)				
C 07 M 7:00				